

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 7 月 18 日 (18.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/055477 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 215/46, 215/08, 225/20, 213/00, C07F 9/50, 15/00, C07M 7/00, C07B 53/00, B01J 31/24

(74) 代理人: 東海 裕作, 外(TOKAI, Yusaku et al.); 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00191

(22) 国際出願日: 2002 年 1 月 15 日 (15.01.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-006258 2001 年 1 月 15 日 (15.01.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 大祐 (SATO, Daisuke) [JP/JP]; 〒250-0216 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 大岡 浩仁 (OOKA, Hirohito) [JP/JP]; 〒250-0216 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 井上 勉 (INOUE, Tsutomu) [JP/JP]; 〒250-0216 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: RUTHENIUM COMPOUND, DIAMINE COMPOUND, AND PROCESS FOR PRODUCING  $\beta$ -AMINO-ALCOHOL(54) 発明の名称: ルテニウム化合物、ジアミン化合物及び $\beta$ -アミノアルコールの製造方法

(57) Abstract: A ruthenium (Ru) compound which is useful as a catalyst for asymmetric hydrogenation; a diamine ligand; and a process for highly stereoselectively producing an optically active alcohol in high yield. The process comprises using a ruthenium compound represented by the general formula (1):  $\text{Ru}(\text{Px})_{\text{n1}}[\text{DIAMINE}](\text{X})(\text{Y})$  {wherein Px represents a phosphine ligand; DIAMINE represents an optically active diamine represented by the general formula (2):  $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}^*(\text{NHR}^3)-(\text{A})-\text{R}^3\text{R}^4\text{C}^*(\text{NH}_2)$  [wherein  $\text{R}^1$  to  $\text{R}^4$  each independently represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; A represents optionally substituted  $\text{C}_{1-3}$  alkylene optionally containing an ether bond, optionally substituted  $\text{C}_{3-8}$  cycloalkylene, etc.;  $\text{R}^5$  represents optionally substituted alkyl, optionally substituted aralkyl, or optionally substituted aryl; and  $\text{C}^*$  represents asymmetric carbon]; X and Y each independently represents an anion; and n1 is an integer of 1 or 2} as a catalyst for asymmetric hydrogenation to produce a  $\beta$ -amino alcohol from an  $\alpha$ -aminocarbonyl compound.

[続葉有]



WO 02/055477 A1



(57) 要約:

本発明は、不斉水素化触媒として有用なルテニウム (Ru) 化合物、ジアミン配位子及び光学活性アルコール類を高立体選択的、かつ高収率で製造する方法を提供し、詳しくは、

一般式 (1) :  $\text{Ru}(\text{P}_x)_{n1}[\text{DIAMINE}](\text{X})(\text{Y})$

{式中、 $\text{P}_x$  はホスフィン配位子を表し、

$\text{DIAMINE}$  は、一般式 (2) :  $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}^*(\text{NHR}^5) - (\text{A}) - \text{R}^3\text{R}^4\text{C}^*(\text{NH}_2)$  [ $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していても良いアルキル基等を表し、 $\text{A}$  は、置換基を有していてもよくエーテル結合を含んでいてもよい  $\text{C}1 \sim \text{C}3$  のアルキレン、置換基を有していてもよい  $\text{C}3 \sim \text{C}8$  のシクロアルキレン等を表わし、 $\text{R}^5$  は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $\text{C}^*$  は不斉炭素を表す。] で表される光学活性ジアミンを表し、

$\text{X}$ 、 $\text{Y}$  は、それぞれ独立してアニオンを表し、

$n1$  は 1 又は 2 の整数を表す。}

で表されるルテニウム化合物を不斉水素化触媒触媒として、 $\alpha$ -アミノカルボニル化合物から  $\beta$ -アミノアルコールを製造する方法である。

## 明 細 書

## ルテニウム化合物、ジアミン化合物及びβ-アミノアルコールの製造方法

## 技術分野：

本発明は、ルテニウム化合物、該ルテニウム化合物の配位子として好適に用いられるジアミン化合物、及びこのルテニウム化合物を不斉水素化触媒とするα-アミノケトン類の不斉水素化反応に関する。

## 背景技術：

従来のα-アミノケトン類を水素化反応によって効率よく対応するアミノアルコールを得る方法としては、例えば、特願2000-208664号や、J. Am. Chem. Soc., 122, 6510 (2000)に記載されたものがある。

しかしながら、これらの方法では、不斉水素化触媒として、複数の置換基を有する高価な2座リン配位子を有するものを用いなければ良好な結果が得られなかった。このため、従来より安価な触媒を用いて、α-アミノケトン類に対応する光学活性アルコール類へと高選択的に不斉水素化還元する実用的な不斉水素化触媒の開発が望まれていた。

## 発明の開示：

本発明は、入手容易なルテニウム化合物、このルテニウム化合物の配位子として有用な新規ジアミン化合物及びこのルテニウム化合物を不斉水素化触媒として用いて、α-アミノケトン類を不斉水素化還元して対応する光学活性アルコール類を製造する方法を提供することを課題とする。

上記課題を解決するために、本発明は第1に、一般式(1)：



{式中、P<sub>x</sub>はホスフィン配位子を表し、

DIAMINEは、一般式(2)： $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}^*(\text{NHR}^5) - (\text{A}) - \text{R}^3\text{R}^4\text{C}^*(\text{NH}_2)$ 〔R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアルケニル基、置換基を有していても良いシクロアルキル基、置換基を有していても良いアラルキル基又は置換基を有していても良いアリ

ール基を表す。

Aは、置換基を有していてもよくエーテル結合を含んでいてもよいC 1～C 3のアルキレン、置換基を有していてもよいC 3～C 8のシクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリレン、置換基を有していてもよい2価のヘテロ環または単結合を表し、Aが単結合もしくはアルキレンのとき、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>のいずれかとR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>のいずれかが結合して環を形成してもよい。

R<sup>5</sup>は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表し、

C\*は不斉炭素を表す。) で表される光学活性ジアミンを表し、

X、Yは、それぞれ独立してアニオンを表し、

n 1は1又は2の整数を表す。}

で表されるルテニウム化合物を提供する。

本発明のルテニウム化合物においては、前記DIAMINEは、①一般式(2') :  $R^1R^2C^*(NHR^5) - (A) - R^1R^2C^*(NH_2)$  [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、A及びC\*は前記と同じ意味を表す。] が好ましく、②一般式(3) :  $R^1R^2C^*(NHR^5) - R^3R^4C^*(NH_2)$  [式中、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>及びC\*は前記と同じ意味を表す。] で表される光学活性ジアミンであるのが好ましく、③一般式(3') :  $R^1R^2C^*(NHR^5) - R^1R^2C^*(NH_2)$  [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>及びC\*は前記と同じ意味を表す。] が好ましく、④一般式(7) :  $R^1R^2C^*(NHR^{5'}) - R^3R^4C^*(NH_2)$  [式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、及びC\*は前記と同じ意味を表し、R<sup>5'</sup>は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基を表わす。] が好ましく、⑤一般式(7') :  $R^1R^2C^*(NHR^{5'}) - R^1R^2C^*(NH_2)$  [式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、R<sup>5'</sup>及びC\*は前記と同じ意味を表わす。] で表される光学活性ジアミンであるのが更に好ましい。

また、前記P<sub>x</sub>で表されるホスフィン配位子としては、①一般式(4) :



(式中、R<sub>D</sub>、R<sub>E</sub>、R<sub>F</sub>、R<sub>G</sub>は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表す。また、R<sub>D</sub>とR<sub>E</sub>又はR<sub>F</sub>とR<sub>G</sub>が一緒になって置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。Wは、置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)

で表される2座のリン配位子であるのが好ましく、②一般式(5) :  $R_D R_E P - (W) - P R_F R_G$  (式中、 $R_D$ 、 $R_E$ 、 $R_F$ 、 $R_G$ 及び $W$ は前記と同じ意味を表す。) で表される光学活性な2座のリン配位子であるのがより好ましい。

本発明は第2に、本発明のルテニウム化合物の配位子として有用な一般式(6) :

$$R^1 R^2 C^* (NHR^{5'}) - (A) - R^3 R^4 C^* (NH_2)$$

( $R^1 \sim R^4$ 、 $C^*$ 及び $A$ は前記と同じ意味を表し、 $R^{5'}$ は置換基を有してよいアリール基、置換基を有してよいアルキル基を表わす。) で表される光学活性ジアミンを提供する。

前記一般式(6) で表される光学活性ジアミンとしては、①一般式(6') :  $R^1 R^2 C^* (NHR^{5'}) - (A) - R^1 R^2 C^* (NH_2)$  [ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $C^*$ 、 $R^{5'}$ 及び $A$ は前記と同じ意味を表わす。] ②一般式(7) :  $R^1 R^2 C^* (NHR^{5'}) - R^3 R^4 C^* (NH_2)$  (式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 $R^{5'}$ 及び $C^*$ は前記と同じ意味を表わす。) で表される光学活性ジアミンであるのが好ましく、③一般式(7') :  $R^1 R^2 C^* (NHR^{5'}) - R^1 R^2 C^* (NH_2)$  (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{5'}$ 及び $C^*$ は前記と同じ意味を表わす。) がより好ましい。

本発明は第3に、一般式(8) :  $R a - CO - CH(R b) - R c$

[式中、 $R a$ 、 $R c$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表す。

$R b$ は、下記の一般式(9)、(10)、(11)のいずれかの基を表す。

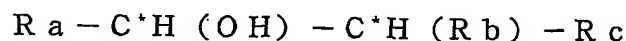
一般式(9) :  $R^6 CO (R^7) N -$

一般式(10) :  $R^6 CO (R^8 CO) N -$

一般式(11) :  $R^6 R^7 N -$

(ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表す。また、 $R^6$ と $R^7$ 又は $R^6$ と $R^8$

とが結合して5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。) ] で表されるラセミ体の $\alpha$ -アミノケトン類を、本発明のルテニウム化合物の1種若しくは2種以上の存在下に、水素ガス又は水素供与性化合物を水素源として不斉水素化することを特徴とする、一般式(12) :



(式中、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 及び $C^*$ は前記と同じ意味を表す。) で表される光学活性 $\beta$ -アミノアルコールの製造方法を提供する。

本発明のルテニウム化合物は調製が容易であって、しかも高価なリン配位子を有しないにもかかわらず、立体選択的かつ高効率で $\alpha$ -アミノケトン類を不斉水素化還元する触媒である。したがって、本発明のルテニウム化合物を不斉水素化触媒として用いることにより、 $\alpha$ -アミノケトン類を不斉水素化還元して、医薬・農薬の合成中間体として有用な前記一般式(12)で表される光学活性アミノアルコール類を、高立体選択的かつ高収率に製造することができる。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の第1は、一般式(1) :

$Ru(P_x)_{n-1}[DIAMINE](X)(Y)$  で表されるルテニウム化合物である。

一般式(1)において、前記 $P_x$ で表されるホスフィン配位子としては、例えば、一般式 $PR_A R_B R_C$ で表されるリンの単座配位子や、 $R_D R_E P - W - P R_F R_G$ で表される2座のリン配位子、好適には光学活性な2座のリン配位子が挙げられる。

一般式： $PR_A R_B R_C$ において、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ は、同一又は相異なって、アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基又はシクロアルキル基等を表し、また、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ の内、二つが一緒になって、置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。また、前記一般式： $PR_A R_B R_C$ が光学活性である場合には、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ の内、少なくとも一つの基が光学活性であるか、三つとも異なる置換基からなるリン原子が光学活性となる。

前記一般式： $PR_A R_B R_C$ で表される単座ホスフィン配位子の例としては、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(p-トリル)ホスフィン、ジフェニルメチルホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、イソプロピルメチルホスフィン、シクロヘキシル(O-アニシル)-メチルホスフィン、1-[2-(ジフェ

ニルホスフィノ) フェロセニル} エチルメチルエーテル、2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-メトキシ-1, 1'-ビナフチル等の3級ホスフィンが好適なものとして挙げることができる。さらに、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ がすべて異なる置換基からなるホスフィン配位子を用いることもできる。

前記一般式： $R_D R_E P-(W)-P R_F R_G$ において、 $R_D$ 、 $R_E$ 、 $R_F$ 、 $R_G$ は同一又は相異なって、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基をそれぞれ表し、また、 $R_D$ と $R_E$ あるいは $R_F$ と $R_G$ が一緒になって置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。(W)は、炭化水素基を表わし、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、等のC1～C6のアルキレン、フェニレン、ナフチレン、1, 1'-ビフェニル-2, 2'-ジイル、1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジイル、1, 1'-ビナフチル-7, 7'-ジイル基等の置換基を有してもよいアリレン基を挙げることができる。

前記一般式： $R_D R_E P-(W)-P R_F R_G$ で表されるラセミあるいは光学活性の2座ホスフィン配位子の例としては、ビスジフェニルホスフィノメタン、ビスジフェニルホスフィノエタン、ビスジフェニルホスフィノプロパン、ビスジフェニルホスフィノブタン、ビスジメチルホスフィノエタン、ビスジメチルホスフィノプロパン等の2座配位の3級ホスフィン化合物等を挙げることができる。

更に光学活性2座ホスフィン配位子としては、例えば、BINAP {2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル} ; BINAPのナフチル環にアルキル基やアリール基等の置換基をもつBINAP誘導体 ; フッ素置換基を有するBINAP誘導体 ; リン原子上の同一の2個のベンゼン環にそれぞれアルキル、アルコキシ等の基置換基をそれぞれ1～5個有するBINAP等の誘導体、例えば、Tol-BINAP {2, 2'-ビス-(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル} ; Xyllyl-BINAP {2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル} ;

リン原子上に同一の2個の置換基を有する化合物、例えば、BPPFA {1-[1', 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジアミン} ; BICHEP {2, 2'-ビス-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-

ービフェニル] ; CHIRAPHOS [2, 3-ビスー (ジフェニルホスフィノ) ブタン] ; CYCPHOS [1-シクロヘキシル-1, 2-ビスー (ジフェニルホスフィノ) エタン] ; DEGP HOS [1-置換-3, 4-ビスー (ジフェニルホスフィノ) ピロリジン] ; DIOP [2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシー-1, 4-ビスー (ジフェニルホスフィノ) ブタン] ; DIPAMP {1, 2-ビス [(O-メトキシフェニル) フェニルホスフィノ] エタン} ; DuPHOS {[置換-1, 2-ビス (ホスホラノ) ベンゼン]} ; NORPHOS [5, 6-ビスー (ジフェニルホスフィノ) -2-ノルボルネン] ; PNNP {N, N'-ビスー (ジフェニルホスフィノ) -N, N'-ビス (1-フェニルエチル) エチレンジアミン} ; PROP HOS [1, 2-ビスー (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ; SKEWPHOS [2, 4-ビスー (ジフェニルホスフィノ) ペンタン] ; SEGPHOS {[ (5, 6), (5', 6') -ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2'-ジイル] ビス (ジフェニルホスフィン)} ; 及び、リン原子が光学活性である2座配位子、例えば、1, 2-ビス (t-ブチルメチルホスフィノ) エタン等が挙げられる。

本発明において用いることのできるホスフィン配位子としては、安定して金属錯体を形成し得るものであれば、上記列記したものに限定されるものではない。

前記DIAMINEは、一般式(2) :

$R^1R^2C^+(NHR^5) - (A) - R^3R^4C^+(NH_2)$  で表される光学活性ジアミンである。

一般式(2)中、 $R^1 \sim R^4$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアルケニル基、置換基を有していても良いシクロアルキル基、置換基を有していても良いアラルキル基、又は置換基を有していても良いアリール基を表す。

前記 $R^1 \sim R^4$ のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル基等の炭素数1~10のアルキル基が挙げられる。アルケニル基としては、プロペニル、イソプロペニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプチニル、オクテニル、ドデセニル基等の炭素数1~10のアルケニル基があげられる。シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等が挙げられる。アラルキ



ル基としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、ピリジルメチル等が挙げられる。また、アリール基としては、フェニル、ピリジル、1-ナフチル、2-ナフチル、等が挙げられる。

これらの基は、任意の位置に1ないし2以上の同一又は相異なる置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、メチル、エチル、プロピル等のアルキル基。メトキシ、エトキシ等のアルコキシ基；フッ素、塩素等のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；等が挙げられる。これらの中でも、入手および合成の容易性から、 $R^1 \sim R^4$ は、水素原子；メチル基、エチル基等の炭素数1～3のアルキル基；又は置換基を有していてもよいフェニル基であるのが好ましい。

$R^5$ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表す。アルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基等の炭素数1～10のアルキル基が挙げられる。アリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等が挙げられる。アラルキル基としては、ベンジル、フェニチル、ナフチルメチル、アントラセニルメチルが挙げられる。これらの中でも、好ましい置換基として $R^{5'}$ （ここで $R^{5'}$ はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等のアリール基；ベンジル、フェニチル、ナフチルメチル、アントラセニルメチル等のアラルキル基；を表わす）を挙げることができる。

これらの基は、任意の位置に1ないし2以上の同一又は相異なる置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、メチル、エチル、プロピル等のアルキル基；メトキシ、エトキシ基等のアルコキシ基；フェニル基等のアリール基；フェノキシ等のアリールオキシ基；ベンジルオキシ等のアラルキルオキシ基；フッ素、塩素等のハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；等が挙げられる。

Aは、置換基を有していてもよくエーテル結合を含んでいてもよいC1～C3のアルキレン、置換基を有していてもよいC3～C8のシクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリレン、置換基を有していてもよい2価のヘテロ環、又は単結合を表わす。

C1～C3のアルキレンとしては、メチレン、エチレン、プロピレン等；C3～C8のシクロアルキレンとしては、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチ

レン、シクロヘキシレン等；アリレンとしては、フェニレン、ナフチレン等；2 価のヘテロ環の該ヘテロ該としては、フラン、ピラン、ジオキサラン、チオフェン、チオピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、インドリン、フェナントロリン、ジオキサラン-2-オン、ジオキサン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、スルホラン等の飽和又は不飽和のヘテロ環が挙げられる。またアルキレン基は任意の位置にエーテル結合を含んでいても良い。

これらの基は更に置換基を有してよく、該置換基としては、メチル、エチル、プロピル等の C 1 ~ C 6 アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C 1 ~ C 6 アルコキシ基；フェニル、ナフチル等のアリール基；フェノキシ等のアリールオキシ基；ベンジルオキシ基等のアラルキルオキシ基が挙げられる。

A が単結合もしくはアルキレンのとき、 $R^1$ と $R^2$ のいずれかと $R^3$ と $R^4$ のいずれかが結合して環を形成してもよい。

前記一般式 (2) で表わされる DIAMINE は、好適には、一般式 (3) :

$R^1R^2C^*(NHR^5) - R^3R^4C^*(NH_2)$  (式中、 $R^1 \sim R^5$  及び  $C^*$  は前記と同じ意味を表す。) で表される光学活性ジアミンである。

前記 DIAMINE の好ましい具体例としては、光学活性 N-メチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、光学活性 N-エチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、光学活性 N-ベンジル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、光学活性 N-ジフェニルメチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、光学活性 N-(4-メトキシベンジル)-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、光学活性 N-(4-ベンジルオキシベンジル)-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、光学活性 N-イソプロピル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、

光学活性 N-メチル-2, 4-ジアミノペンタン、光学活性 N-ベンジル-2, 4-ジアミノペンタン、光学活性 N-(4-ベンジルオキシベンジル)-2, 4-ジアミノペンタン、光学活性 N-イソプロピル-2, 4-ジアミノペンタン、光学活性 N-メチル-2, 5-ジアミノヘキサン、光学活性 N-ベンジル-2, 5-ジアミノヘキサン、光学活性 N-(4-ベンジルオキシベンジル)-2, 5-ジアミノヘキサン、

光学活性N-イソプロピル-2, 5-ジアミノヘキサン、光学活性N-メチル-2-アミノプロピル-2'-アミノプロピルエーテル、光学活性N-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-アミノプロピル-2'-アミノプロピルエーテル、光学活性N-イソプロピル-2-アミノプロピル-2'-アミノプロピルエーテル、

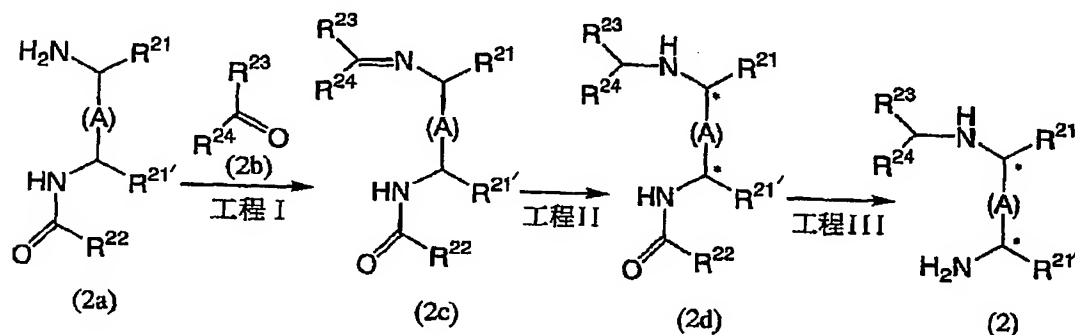
光学活性N-メチル-2-アミノ-2-フェニルエチル-2'-アミノ-2'-フェニルエチルエーテル、光学活性N-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-アミノ-2-フェニルエチル-2'-アミノ-2'-フェニルエチルエーテル、光学活性N-イソプロピル-2-アミノ-2-フェニルエチル-2'-アミノ-2'-フェニルエチルエーテル、光学活性N-メチル-1, 3-ジアミノ-1, 3-ジフェニルプロパン、光学活性N-(4-ベンジルオキシベンジル)-1, 3-ジアミノ-1, 3-ジフェニルプロパン、光学活性N-イソプロピル-1, 3-ジアミノ-1, 3-ジフェニルプロパン、光学活性N-メチル-1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン、光学活性N-(4-ベンジルオキシベンジル)-1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン、光学活性N-イソプロピル-1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン、

光学活性1-(N-メチル-1-アミノエチル)-2-(1-アミノエチル)ベンゼン、光学活性1-{1-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]エチル}-2-(1-アミノエチル)ベンゼン、光学活性1-(N-イソプロピル-1-アミノエチル)-2-(1-アミノエチル)ベンゼン、光学活性N-メチル-シクロヘキサンジアミン、光学活性N-ベンジル-シクロヘキサンジアミン、光学活性N-(4-ベンジルオキシベンジル)-シクロヘキサンジアミン、光学活性N-イソプロピル-シクロヘキサンジアミン等が挙げられる。

もちろん、この発明に用いることのできるジアミン配位子は安定して金属錯体を形成し得るものであれば、これらに何ら限定されるものではない。

X、Yは、それぞれ独立してアニオンを表す。アニオンとしては、例えば、ヒドريد(水素原子)；フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子；ホルミル、アセトキシ基等のカルボキシル基、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等のアルコキシ基等が挙げられる。これらの中でも、X、Yはハロゲン原子であるのが好ましく、塩素原子であるのが特に好ましい。

一般式(2)で表わされるジアミン化合物は、例えば、特開平10-045721号公報の記載に従って合成することができる。また、例えば、下記に示す反応式に従って、一般式(2a)〔式中、 $R^{21}$ は、置換基を有してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基を表す。また、2つの $R^{21}$ は一緒になって結合して環を形成してもよい。 $R^{22}$ は、水素原子、置換基を有してもよい(アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基又はアルコキシ基)を表し、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ は、それぞれ同一又は相異なって水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を表し、Aは前記と同じ意味を表す。また、\*は不斉炭素原子であることを表す。〕で表わされる光学活性ジアミンのN-アシル体を出発原料として、2乃至3工程を経て製造することもできる。



すなわち、酸触媒の存在あるいは非存在下に、光学活性なN-アシルジアミン(2a)とカルボニル化合物(2b)とを作用させてイミノ体(2c)を得たのち(工程I)、これを適当な還元剤を用いて還元することにより(工程II)、容易に化合物(2)を得ることができる。また、用いる還元剤によっては、N-アシル-N'-置換ジアミン(2d)を経由して、これを加水分解によって化合物(2)に誘導することもできる(工程III)。

出発原料として用いられる光学活性なN-アシルジアミン(2a)としては、例えば、(1R, 2R)-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1S, 2S)-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1R, 2R)-N-イソプロピルオキシカルボニル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1S, 2S)-N-イソプロピルオキシカルボニル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1R, 2R)-N-ベンゾイル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1S, 2S)-N-ベンゾイル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1R,

2 R) -N-アセチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1 S, 2 S) -N-アセチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1 R, 2 R) -N-トリクロロアセチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1 S, 2 S) -N-トリクロロアセチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1 R, 2 R) -N-トリフルオロアセチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、(1 S, 2 S) -N-トリフルオロアセチル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン、

(2 R, 4 R) -N-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジアミノペンタン、(2 S, 4 S) -N-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジアミノペンタン、(2 R, 5 R) -N-ベンジルオキシカルボニル-2, 5-ジアミノヘキサン、1 - (N-ベンジルオキシカルボニル-1 (R) -アミノエチル) -2 - (1 (R) -アミノエチル) ベンゼン、1 - (N-ベンジルオキシカルボニル-1 (S) -アミノエチル) -2 - (1 (S) -アミノエチル) ベンゼン、(1 R, 2 R) N-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサンジアミン、(1 S, 2 S) -N-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサンジアミン、(1 R, 2 R) -N-イソプロピルオキシカルボニル-シクロヘキサンジアミン、(1 S, 2 S) -N-イソプロピルオキシカルボニル-シクロヘキサンジアミン、(1 R, 2 R) -N-ベンゾイル-シクロヘキサンジアミン、(1 S, 2 S) -N-ベンゾイル-シクロヘキサンジアミン、(1 R, 2 R) -N-アセチル-シクロヘキサンジアミン、(1 S, 2 S) -N-アセチル-シクロヘキサンジアミン等が挙げられる。

また、カルボニル化合物 (2 b) の具体例としては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、シクロヘキサンアルデヒド、ベンズアルデヒド、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド、3-ベンジルオキシベンズアルデヒド等のアルデヒド類；アセトン、シクロヘキサノン等のケトン類；等が挙げられる。

上記工程 I の反応は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム等の不活性溶媒中で、光学活性な N-アシルジアミン (2 a) とカルボニル化合物 (2 b) を反応させる一般的な方法によって行われる。この場合、モレキュラーシーブ等の脱水剤を共存させることや共沸脱水下に反応を行うのが好ましい。

カルボニル化合物 (2 b) の使用量は、光学活性な N-アシルジアミン (2 a) 1

モルに対して、通常等モル～10倍モル、好ましくは等モル～2倍モルの範囲である。反応は $-50^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点までの温度範囲、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度範囲で行われる。反応時間は通常8～18時間程度である。また、用いられる酸としては、硫酸、パラトルエンスルホン酸等が挙げられ、酸の使用量は、好ましくは0～1モル%の範囲である。

工程IIはイミノ体(2c)の還元反応である。この反応は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸等、又はこれらの混合溶媒中で、一般に使用される還元剤を用い、室温あるいは加熱下に行われる。

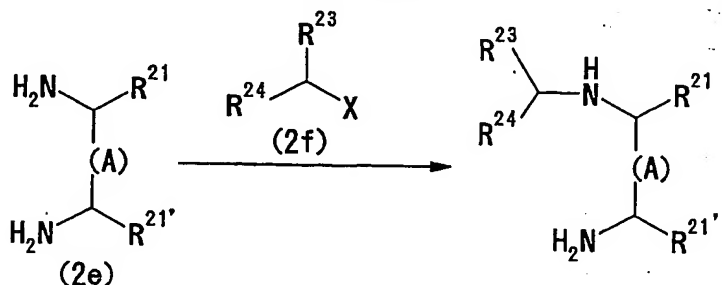
用いられる還元剤の具体例としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、三水素化シアノホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム、ジボラン等を挙げることができる。また、パラジウムや白金の炭素担持体を触媒として水添条件下で反応を行うこともできる。反応は $-78^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点までの温度範囲、好ましくは $-30^{\circ}\text{C}$ ～室温間での温度範囲で行われる。反応は、通常3～18時間程度で完結する。

工程IIIの反応ルートは、特に、工程IIの条件においてアシル基が脱離しない化合物を用いる場合に好ましく適用される。この反応は、N-アシル-N'-置換ジアミン(2d)を、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水、又はこれらの混合溶媒中で、室温あるいは加熱下に、一般的に使用される酸あるいはアルカリを作用させることにより行われる。

用いられる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸等の鉱酸が挙げられる。また、アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ヒドラジン、アンモニア等が用いられる。反応は、通常、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点までの温度範囲、好ましくは室温～溶媒の沸点間での温度範囲で行われる。反応は、8～18時間程度で完結する。

また別法として、一般式(2)で表わされるジアミン化合物は、下記に示す反応式に従って、一般式(2e)〔式中、 $R^{21}$ 、 $R^{21'}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアルケニル基、置換基を有していても良いシクロアルキル基、置換基を有していても良いアラルキル基又は

置換基を有していても良いアリール基を表わし、また、 $R^{21}$ 、 $R^{21'}$  は一緒になって結合して環を形成してもよい。 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいアラルキル基を表し、Aは前記と同じ意味を表す。) で表わされる光学活性ジアミンに、ハライド化合物 (2 f) [式中、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表わす。] を反応させて得ることもできる。



ここで、具体的な $R^{21}$ 、 $R^{21'}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ としては $R^1 \sim R^4$ と同様の置換基が挙げられる。

光学活性なジアミン (2 e) の使用量は、ハライド化合物 (2 f) 1 モルに対して、等モル～10 倍モル、好ましくは2.5 モル～5 倍モルである。反応は溶媒の融点～溶媒の沸点までの温度範囲、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度範囲で行われる。反応時間は通常8～18 時間程度である。また、用いられる溶媒としては、通常ベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール等、又はこれらの混合溶媒を用い、好ましくはクロロホルム、塩化メチレンを用いる。

一般式 (1) で表されるルテニウム化合物を製造するための出発物質としては、0 価、1 価、2 価、3 価、及びさらに高原子価のルテニウム錯体を用いることができる。これらの中でも、本発明においては2 価のルテニウム錯体を用いるのが好ましい。

出発原料の2 価のルテニウムハライド錯体としては、例えば、〔2 塩化ルテニウム (ノルボルナジエン)〕多核体、〔2 塩化ルテニウム (シクロオクタジエン)〕多核体、〔ビス (メチルアリル) ルテニウム (シクロオクタジエン)〕等のジエンが配位したハロゲン化ルテニウム化合物、〔2 塩化ルテニウム (ベンゼン)〕二核体、〔2 塩化ルテニウム (p-シメン)〕二核体、〔2 塩化ルテニウム (トリメチルベンゼン)〕二核体、〔2 塩化ルテニウム (ヘキサメチルベンゼン)〕二核体等の芳香族化合物が配位したハロゲン化ルテニウム錯体等が挙げられる。また、この他、ホスフィン配位

子、アミン配位子と置換可能な配位子を有するルテニウム錯体であれば、特に上記に限定されるものではない。

本発明の一般式(1)で表されるルテニウム化合物を製造する方法としては、原料となるルテニウム錯体にホスフィン配位子(P<sub>x</sub>)及びジアミン配位子(DIAMINE)を反応させて得ることができるものであれば、出発原料、ホスフィン配位子(P<sub>x</sub>)及びジアミン配位子(DIAMINE)の種類や反応順序等に特に制約はない。

これらの製造方法の中でも、Angew. Chem. Int. Ed., 37, 1703 (1998)に記載の方法に準拠した2価ルテニウム錯体を用いる方法が簡便である。例えば、2価のルテニウムハライド錯体とホスフィン配位子(P<sub>x</sub>)の溶媒溶液を加熱後、光学活性ジアミン(DIAMINE)を加えることで、一般式(1)中、 $n_1 = 1$ 、(X)(Y) = Hal<sub>2</sub>であるルテニウム化合物を製造することができる(Halはハロゲン原子イオンを表す)。

すなわち、出発原料の2価のルテニウムハライド錯体とホスフィン配位子との反応は、これらの混合物を溶媒中、加熱することで行われ、ルテニウムにホスフィン配位子が配位結合したホスフィンールルテニウムハライド錯体を得ることができる。

ホスフィン配位子の使用量は、ルテニウムハライド錯体1モルに対して、単座の場合は、通常2～3倍モル、好ましくは2倍モルであり、2座の場合は、通常1～2倍モル、好ましくは等モルである。

この反応に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の非プロトン性極性有機溶媒等が挙げられる。

また、溶媒の使用量は、基質1gに対して、通常、1ml～100ml程度、好ましくは1ml～10mlの範囲である。反応は0℃～200℃の間、好ましくは室温～100℃の範囲で行われる。

次いで、得られたホスフィンールルテニウムハライド錯体に、一般式(2)で表わされるジアミン化合物を反応させることにより、一般式(1)で表されるルテニウム化



合物 ( $n_1 = 1$ 、 $(X)(Y) = \text{Hal}_2$ ) を得ることができる。この反応は、前記のホスフィンールテニウムハライド錯体の溶媒溶液にこれと等量のアミン配位子を溶解し、 $-100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ の温度範囲で反応させることにより、対応する一般式(1)で表されるルテニウム化合物 ( $n_1 = 1$ 、 $(X)(Y) = \text{Hal}_2$ ) を得ることができる。

また、ホスフィンールテニウム錯体を一旦単離した後、前記と同様の条件下にジアミン化合物を作用させることによっても、目的とする一般式(1)で表されるルテニウム化合物を得ることができる。

さらに、得られたアミン-ホスフィンールテニウムハライド錯体に、溶媒中、塩基を反応させることによって、一般式( $1 : n_1 1$ 、 $(X)(Y) = \text{H}_2$ )で表されるアミン-ホスフィンールテニウムヒドリド錯体を得ることができる。

用いられる溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、THF等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；DMF、N-メチルピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性有機溶媒；等が挙げられる。

ここで用いられる塩基としては、例えば、 $\text{KOH}$ 、 $\text{KOCH}_3$ 、 $\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{KC}_{10}\text{H}_8$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{NaOCH}_3$ 、 $\text{NaOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{LiOH}$ 、 $\text{LiOCH}_3$ 、 $\text{LiOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ 等のアルカリ、アルカリ土類金属の水酸化物、塩あるいは4級アンモニウム塩等が挙げられる。

溶媒の使用量としては、基質1gに対して、通常、1ml～100ml程度、好ましくは1ml～10mlの範囲である。反応は、通常、 $-100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ の間、好ましくは $-10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ の範囲で行われる。また、塩基の使用量は、触媒1モルに対して、2モル～50,000倍モル、好ましくは2～5,000倍モルの範囲である。

また、アミン-ホスフィンールテニウムヒドリド錯体は、0価のルテニウム錯体に、ホスフィン配位子及びジアミン配位子の等量混合物を溶媒中、水素雰囲気下に作用させることによっても得ることができる。

用いられる 0 価のルテニウム錯体としては、例えば、 $Ru(COD)(COT)$  が挙げられる。ここで、COD は 1, 3-シクロオクタジエンを、COT は 1, 3, 5-シクロオクタトリエンをそれぞれ表す。

この反応に用いられる溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、THF 等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；DMF、N-メチルピロリドン、DMSO 等の非プロトン性極性有機溶媒；等が挙げられる。

溶媒の使用量は、基質 1 g に対して、通常、1 ml ~ 100 ml 程度、好ましくは 1 ml ~ 10 ml の範囲である。水素ガスの圧力としては、通常、1 ~ 200 気圧、好ましくは 3 ~ 50 気圧の範囲である。反応は、通常、0 °C ~ 200 °C の間、好ましくは室温 ~ 100 °C の温度範囲で行われる。

以上のようにして合成される一般式 (1) で表されるルテニウム化合物は、一般式 (8) :  $Ra-CO-CH(Rb)-Rc$  で表される  $\alpha$ -アミノケトン類の不斉水素化触媒として有用である。

一般式 (8) において、Ra、Rc は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表す。

前記 Ra、Rc の置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐のアルキル基のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル基等の炭素数 1 ~ 20 のアルキル基を例示することができる。

前記置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐のアルケニル基のアルケニル基としては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-イソプロペニル、1-ブテニル、1-イソブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル基等の炭素数 2 ~ 20 のアルケニル基を例示することができる。前記置換基を有していてもよいシクロアルキル基のシ

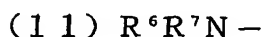
クロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3～8のシクロアルキル基を挙げることができる。前記置換基を有していてもよいアラルキル基のアラルキル基としては、例えば、ベンジル、 $\alpha$ -メチルベンジル、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル、 $\alpha$ -エチルベンジル基等の炭素数7～20のアラルキル基を挙げることができる。

また、前記置換基を有していてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フラニル、ピラニル、ジオキサニル基等の含酸素複素環基；チエニル基等の含イオウ複素環基；ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラダジル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、アントラニル、インドリル、フェナントロニル基等の飽和若しくは不飽和の含窒素複素環基；等を例示することができる。

さらにこれらの基は、任意の位置に1ないしは2個以上の同一若しくは相異なる置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、例えば、ヒドロキシ基；カルボキシ基；アミノ基；メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルアミノ基等のモノ置換アミノ基；ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジフェニルアミノ、ジベンジルアミノ、フェニルメチルアミノ、アセチルメチルアミノ基等のジ置換アミノ基；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のアルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等のアルコキシ基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよいフェニル基；（ナフタレン環の任意の位置に置換基を有していてもよい）1-ナフチル、2-ナフチル基等のナフチル基；、フラン、ピラン、ジオキサラン、ジオキサン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン等の複素環基（これらの基は、任意の位置に置換基を有していてもよい）；フッ素、

塩素、臭素等のハロゲン原子；等が挙げられる。

R<sup>b</sup>は、下記一般式(9)、(10)、(11)のいずれかの基を表す。



ここで、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一又は相異なって、水素原子、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基をそれぞれ表す。また、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>又はR<sup>6</sup>とR<sup>8</sup>とが結合して5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。

前記R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の具体例としては、水素原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル基等の炭素数1～10のアルキル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3～8のシクロアルキル基；フェニル基、2-メチルフェニル、2-エチルフェニル、2-イソプロピルフェニル、2-t-ブチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、2-ビニルフェニル、3-メチルフェニル、3-エチルフェニル、3-イソプロピルフェニル、3-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、3-ビニルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-t-ブチルフェニル、4-ビニルフェニル、クメニル、メシチル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、インデニル基等の置換基を有していてもよいアリール基；

ベンジル、4-クロロベンジル、 $\alpha$ -メチルベンジル基等の置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基；ビニル、アリル、クロチル基等の炭素数2～10のアルケニル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ基等の炭素数1～10のアルコキシ基；シクロプロピル、

シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロクチル基等の炭素数3～8のシクロアルコキシ基；フェノキシ基、2-メチルフェノキシ、2-エチルフェノキシ、2-イソプロピルフェノキシ、2-tert-ブチルフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、2-クロロフェノキシ、2-ビニルフェノキシ、3-メチルフェノキシ、3-エチルフェノキシ、3-イソプロピルフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、3-クロロフェノキシ、3-ビニルフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-エチルフェノキシ、4-イソプロピルフェノキシ、4-tert-ブチルフェノキシ、4-ビニルフェノキシ、1-ナフトキシ、2-ナフトキシ基等のアリールオキシ基；及び、ベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、4-メチルベンジルオキシ基等の置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキルオキシ基；等が挙げられる。

また、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>又はR<sup>6</sup>とR<sup>8</sup>とが結合して、含窒素ヘテロ環を形成する場合の複素環の例としては、スクシンイミド、マレイミド、フタルイミド、1, 2-シクロヘキサンカルボキサミド、2, 4, 6-トリオキソピペリジン、 $\alpha$ -ピリドン等のイミド類等を挙げることができる。

R<sup>b</sup>の具体例としては、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、4-メチルベンゾイルアミノ、2-クロロベンゾイルアミノ、3-メトキシベンゾイルアミノ、2-クロロ-4-メトキシベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基；ジベンゾイルアミノ基等のジアシルアミノ基；N-アセチルN-メチルアミノ、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、N-ベンゾイル-N-エチルアミノ、N-アセチル-N-ベンジルアミノ、N-ベンゾイル-N-ベンジルアミノ、4-メチルベンゾイルメチルアミノ基等のN-アルキル-N-アシルアミノ基；N-アセチル-N-フェニルアミノ、N-アセチル-N-4-メチルフェニルアミノ、N-アセチル-N-2-クロロフェニルアミノ、N-アセチル-N-2, 4-ジクロロフェニルアミノ、N-ベンジル-N-フェニルアミノ、N-ベンジル-N-4-メチルフェニルアミノ、N-ベンジル-N-2-クロロフェニルアミノ、N-ベンジル-N-2, 4-ジクロロフェニルアミノ基等のN-アリール-N-アシルアミノ基；

N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-メトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-プロピルアミノ、N-イソプロ

ボキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ブトキシアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基；N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-メトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-プロピルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ブトキシアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基；

N-メトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-tert-ブトキシカルボニル-N-フェニルアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アリールアミノ基；N-メチル-メチルスルホニルアミノ、N-エチル-メチルスルホニルアミノ、N-プロピル-メチルスルホニルアミノ、N-イソプロピル-メチルスルホニルアミノ、N-ベンジル-メチルスルホニルアミノ、N-ブチル-メチルスルホニルアミノ、N-メチル-エチルスルホニルアミノ、N-エチル-エチルスルホニルアミノ、N-メチル-プロピルスルホニルアミノ、N-エチル-プロピルスルホニルアミノ、N-メチル-イソプロピルスルホニルアミノ、N-エチル-イソプロピルスルホニルアミノ、N-メチル-ブチルスルホニルアミノ、N-エチル-ブチルスルホニルアミノ、N-メチル-tert-ブチルスルホニルアミノ、N-エチル-tert-ブチルスルホニルアミノ、N-メチル-フェニルスルホニルアミノ、N-エチル-フェニルスルホニルアミノ、N-ベンジル-フェニルスルホニルアミノ、N-メチル-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-ベンジル-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-エチル-2-クロロフェニルスルホニルアミノ、N-メチル-2,4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基等のN-アルキル-アルキルスルホニルアミノ基又はN-アルキル-置換フェニルスルホニルアミノ基；

N-フェニル-メチルスルホニルアミノ、N-フェニル-エチルスルホニルアミノ、N-フェニル-プロピルスルホニルアミノ、N-フェニル-イソプロピルスルホニルアミノ、N-フェニル-ブチルスルホニルアミノ、N-フェニル-tert-ブチルスルホ

ニルアミノ、N-フェニル-フェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-2-クロロフェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基等のN-アリール-アルキルスルホニルアミノ基又はN-アリール-置換フェニルスルホニルアミノ基；

スクシンイミドイル、マレイミドイル、フタルイミドイル、3-メチルフタルイミドイル、4-メチルフタルイミドイル、4-n-ブチルフタルイミドイル、4-クロロフタルイミドイル、テトラメチルフタルイミドイル、1, 2-シクロヘキサンカルボキサミドイル、2, 4, 6-トリオキソピペリジン-1-イル、 $\alpha$ -ピリドン-1-イル基等のイミド基；等を挙げることができる。

この不斉水素化反応において用いる一般式(1)で表されるルテニウム錯体化合物の使用量は反応容器や経済性によって異なるが、反応基質であるカルボニル化合物1モルに対して、1/50~1/2, 000, 000倍モル、好ましくは1/500~1/500, 000倍モルの範囲である。

一般式(1)で表されるルテニウム化合物のうち、X, Yが水素(ヒドリド)である化合物を用いる場合は、ケトン類及び所望により塩基を添加して、水素ガス雰囲気下又は水素供与性化合物の存在下に攪拌することにより、カルボニル化合物の水素化を行うことができる。

X, Yが、水素(ヒドリド)以外の基である化合物を用いる場合には、塩基の存在下、ケトン類と混合後、水素圧をかけるか、又は水素供与性化合物の存在下に攪拌することにより、ケトン類の水素化を行うことができる。添加する塩基の量は、ルテニウム錯体化合物1モルに対し、2~500, 000倍モル、好ましくは、2~5, 000倍モルの範囲である。

ここで用いられる塩基としては、一般式(13) :  $(Mb)_p(Z)_q$  (式中、Mbは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属イオンを表し、Zは、水酸基、アルコキシ基、芳香族アニオン、メルカプト基、アルキルチオ基又は炭酸イオンを表し、p, qは1, 2又は3を表す。)で表される化合物であるのが好ましい。

かかる塩基の具体例としては、KOH、KCH<sub>3</sub>、KCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、KC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOH、NaOCH<sub>3</sub>、NaOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、LiOH、LiOCH<sub>3</sub>、LiOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Ca(OH)<sub>2</sub>、CaCO<sub>3</sub>、Mg(OEt)<sub>2</sub>等のアルカリ、アルカリ土類金属の水酸化物、塩あるいは4級アンモニウム塩等

が挙げられる。

また、本発明においては、ルテニウム化合物の原料となる①ルテニウム錯体（又はルテニウム塩）、リン化合物（ $P_x$ ）及びジアミン化合物（DIAMINE）とを別々に反応系に添加、又は②ホスフィンールルテニウム錯体（又はルテニウム塩）及びジアミン化合物（DIAMINE）とを別々に反応系に添加して、必要に応じて塩基を添加してルテニウム化合物を生成させた後、該ルテニウム化合物を単離することなく、そこへ基質を添加することにより、*in situ*で不斉水素化反応を行わせることもできる。

不斉水素化反応に用いられる溶媒としては、基質及び触媒を可溶化するものであれば特に制限はなく、適宜選択して用いることができる。例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；塩化メチレン等のハロゲン含有炭化水素溶媒；ジエチルエーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル、DMF、N-メチルピロリドン、DMSO等のヘテロ原子を含む極性有機溶媒；及びこれらの2種以上の混合物からなる混合溶媒を用いることができる。これらの中でも、反応生成物がアルコール化合物であることから、アルコール系溶媒が特に好適である。

溶媒の使用量は反応基質の溶解度及び経済性により定められる。例えば、2-プロパノールの場合、基質濃度は、無溶媒に近い状態～100重量%以上の高希釈条件で反応を行うことができ、通常は、20～50重量%で用いることが望ましい。

水素化反応における水素の圧力は、通常1～200気圧の範囲、好ましくは3～50気圧の範囲である。反応は、通常-50～100℃の温度範囲で行うことが好ましいが、25～40℃の室温付近で実施することができる。反応時間は反応基質濃度、温度、圧力等の反応条件によって異なるが数分から数日で反応は完結する。

この発明におけるケトン化合物類の水素化反応は反応形式がバッチ式においても連続式においても実施することができる。



発明を実施する為の最良の形態：

以下、実施例により、更に本発明を詳細に説明する。尚、各実施例における物性の測定に用いた装置は次の通りである。

NMRスペクトル：Varian GEMINI-300（バリアン社製）

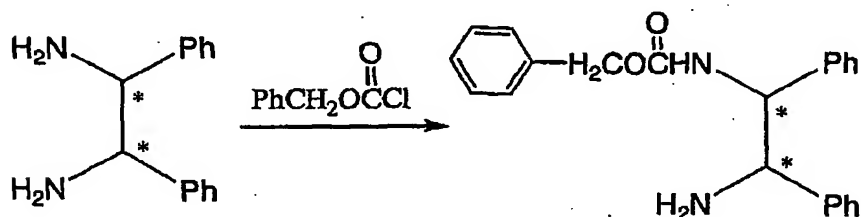
旋光度：JASCO DIP-360（日本分光（株）製）

高速液体クロマトグラフィー：LC-10Advp、SPD-10Avp

（島津製作所（株）製）

また、以下に示す化学式において、\*は不斉炭素原子であることを表す。

（参考例1）（1S, 2S）-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミンの合成

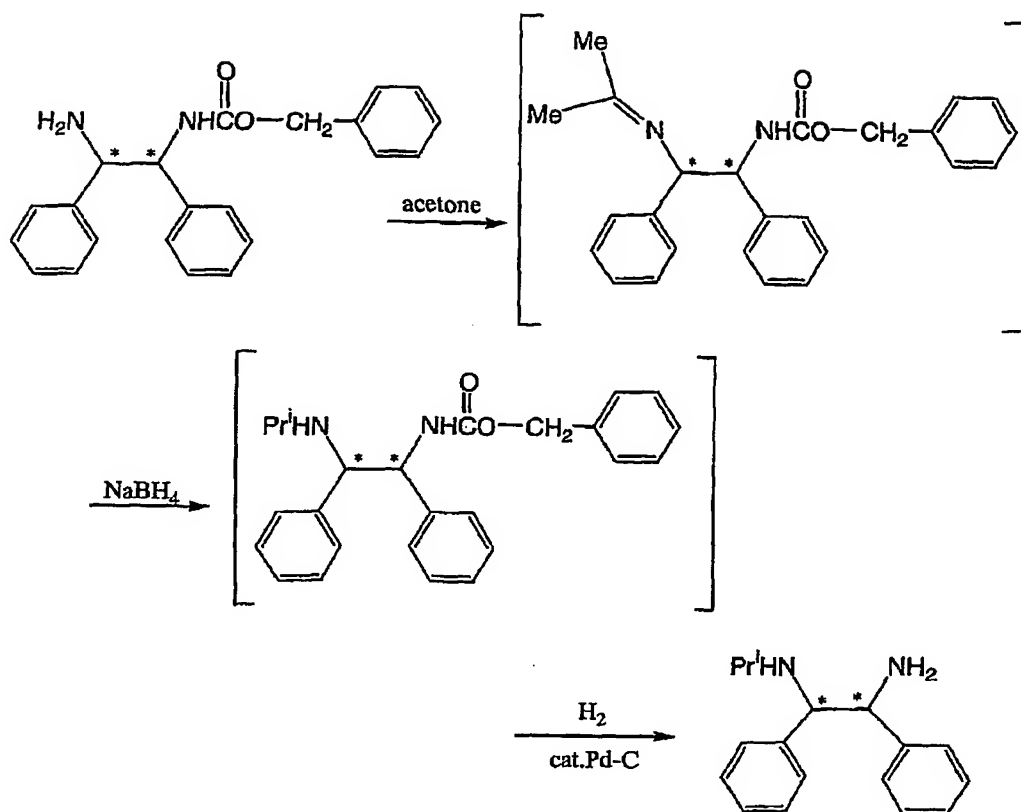


（1S, 2S）-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン13.85g（65.2mmol）のクロロホルム300ml溶液に、クロロ炭酸ベンジル3.3ml（21.7mmol）を0℃でゆっくりと滴下し、滴下終了後、更に室温で19時間攪拌した。反応液に水と濃塩酸1.8mlを加え、クロロホルムで抽出を数回行った。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒 クロロホルム／メタノール）にて精製して、標記化合物を7.12g得た。収率95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.5-7.3 (m, 15H), 6.6 (d, 1H), 5.1-4.8 (m, 3H), 4.4 (d, 1H)  $[\alpha]_D^{23.1} = -10.75^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

また、水層を強アルカリにした後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を濃縮することにより（1S, 2S）-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン7.78gを回収した。

(参考例2) (1S, 2S) - N-イソプロピル-1, 2-ジフェニル-1, 2-ジアミノエタンの合成



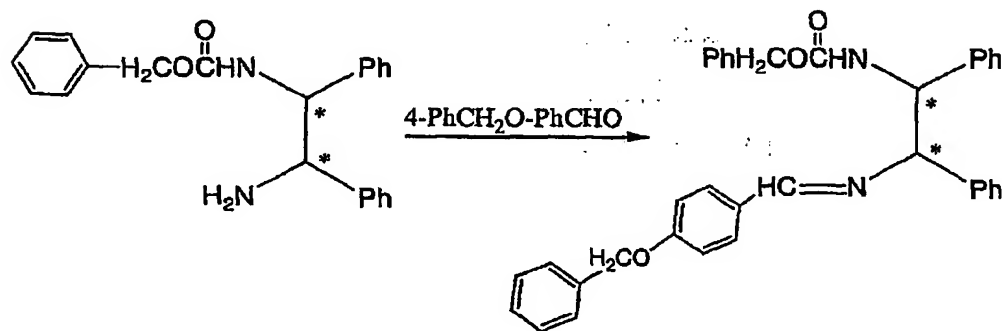
(1S, 2S) - N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジフェニル-1, 2-ジアミノエタン 1.0 g (2.89 mmol) をエタノール 20 ml とアセトン 5 ml の混合溶媒に溶解させ、0℃に冷却した後、酢酸 5 ml を加えた。この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 0.68 g (18 mmol) を、0℃で攪拌しながら、数回に分けて加えた。反応液を室温でさらに 1 時間攪拌した後、水を加えて反応を停止させた。反応混合物をエバポレータで減圧濃縮して溶媒を留去した後、クロロホルム抽出を数回行なった。クロロホルム層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残留物を 6 規定塩酸に懸濁させ、不溶結晶をろ取した。この結晶を 5% 水酸化ナトリウム水溶液に懸濁させ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、(1S, 2S) - N-ベンジルオキシカルボニル-N'-イソプロピル-1, 2-ジフェニル-1, 2-ジアミノエタン 1.0 g を得た。収率 89%

上記で得た (1S, 2S) - N-ベンジルオキシカルボニル-N'-イソプロピル

—1, 2—ジフェニル—1, 2—ジアミノエタン 1.0 g (2.57 mmol) をメタノール 50 ml に溶解し、そこへ、5%パラジウムカーボン (Pd-C) 3.5 g を加えた。反応系内を十分に脱気し、完全に水素置換 (常圧) を行なって、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物から不溶物をろ別した後、ろ液を濃縮した。得られた残留物にジエチルエーテルを徐々に加えて結晶を析出させた。析出結晶をろ取り、乾燥することにより、標記化合物 0.52 g を得た。収率 79%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.1 (m, 10H)、4.0 (d, 1H)、3.8 (d, 1H)、2.5 (m, 1H)、1.7 (bs, 3H)、1.0 (d, 6H)  $[\alpha]_D^{24} = -53.1^\circ$  ( $c = 3.53$ , EtOH)

(参考例 3) (1S, 2S) —N—(4—ベンジルオキシベンジリデン) —N'—ベンジルオキシカルボニル—1, 2—ジフェニル—1, 2—エタンジアミンの合成

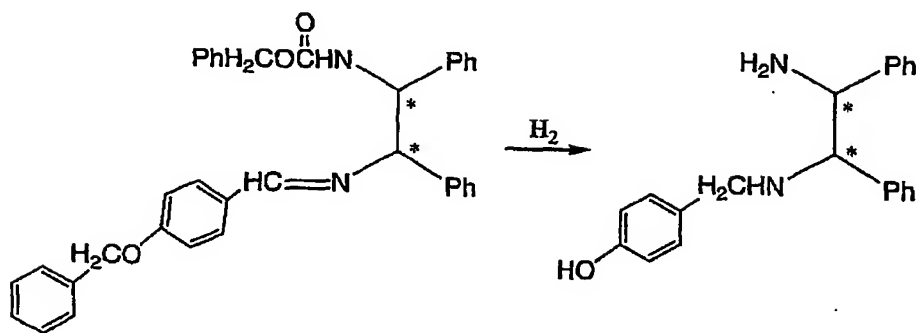


(1S, 2S) —N—ベンジルオキシカルボニル—1, 2—ジフェニル—1, 2—エタンジアミン 1.53 g (4.42 mmol) のクロロホルム 30 ml 溶液に、4—ベンジルオキシベンズアルデヒド 0.937 g (4.42 mmol) とモレキュラーシーブ 4A を添加し、室温で 19 時間攪拌した。その後、反応液から不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。得られた残留物にエーテルを加えて、結晶を析出させた。析出結晶をろ取り、洗浄及び乾燥することにより、標記化合物 2.01 g を得た。収率 84%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.8 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.5—7.1 (m, 20H), 7.0 (d, 2H), 6.3 (d, 1H), 5.3 (br, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.0 (brs, 2H), 4.6 (br, 1H)

$[\alpha]_D^{23.1} = -10.75^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(実施例1) (1S, 2S)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミンの合成

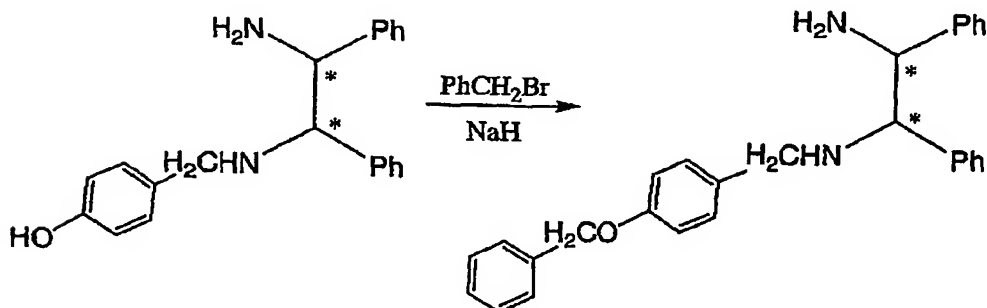


メタノールとテトラヒドロフランの1:1混合溶液30mlに、(1S, 2S)-N-(4-ベンジルオキシベンジリデン)-N'-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミン7.45g (13.8mmol)と5%パラジウムカーボン3.0gを加え、脱気した後、反応系を水素置換して、室温で18時間攪拌した。その後、反応混合物中の不溶物をハイフローろ過により除去し、ろ液を濃縮することによって標記化合物を2.13g得た。収率48%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.6-7.1 (m, 10H), 7.0 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 4.0 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.4 (d, 1H)

$[\alpha]_D^{23.1} = -10.75^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(実施例2) (1S, 2S)-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-1, 2-ジフェニル-1, 2-エタンジアミンの合成



(1S, 2S) - N - (4-ヒドロキシベンジル) - 1, 2-ジフェニル-1, 2-エタレンジアミン 0.32 g (1.01 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 5 ml に、水素化ナトリウム 24.0 mg (1.01 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌したのち、反応混合物にベンジルブロミド 171 mg (1.01 mmol) を添加して、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去して得られた黄色粘稠オイルをシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム/メタノール) にて精製し、標記化合物 (以下、「DIAMINE (2-1)」という。) を 212 mg 得た。収率 53%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.5-7.1 (m, 17H), 6.9 (d, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.4 (d, 1H)

$[\alpha]_D^{20} = 17.9^\circ$  ( $c = 0.28$ , EtOH)

#### (実施例 3)

(1R, 2R) - (N - (4-ベンジルオキシベンジル)) ジフェニルエチレンジアミンの合成

(1R, 2R) - ジフェニルエチレンジアミン 9.43 g (44.4 mmol) の無水クロロホルム溶液 100 ml に 4-ベンジルオキシベンジルクロリド 3.45 g (14.8 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で加えて、さらに 42 時間加熱還流した。反応終了後、ろ過により内容物から (1R, 2R) - ジフェニルエチレンジアミン塩酸塩をろ別した。ろ液をロータリーエバポレーターにより溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 8:1) により精製する事で目的とする (1R, 2R) - (4-ベンジルオキシベンジル) ジフェニルエチレンジアミンを 3.76 g (収率 64%) で得る事ができた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.3 (3H, bs), 3.4 (1H, d), 3.6 (1H, d), 3.7 (1H, d), 4.0 (1H, d), 5.0 (2H, s), 6.9 (2H, s), 7.2 (17H, m)

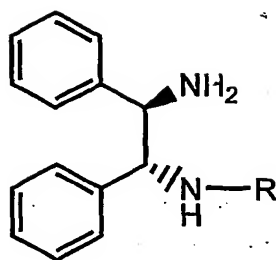
#### (実施例 4)

(1 R, 2 R) - (N - (3, 5 - ジメトキシベンジル)) ジフェニルエチレンジアミンの合成

(1 R, 2 R) - ジフェニルエチレンジアミン 1.27 g (6.00 mmol) の無水クロロホルム溶液 10 ml に 3, 5 - ジメトキシベンジルクロリド 373 mg (2.00 mmol) を加えて、室温で 17 時間攪拌した後、ろ過により内容物から (1 R, 2 R) - ジフェニルエチレンジアミン塩酸塩をろ別した。ろ液をロータリーエバポレーターにより溶媒留去後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) により精製する事で目的とする (1 R, 2 R) - (3, 5 - ジメトキシベンジル) ジフェニルエチレンジアミン (以下、「DIAMINE (2-2)」という。) を 180 mg (収率 25%) で得る事ができた。  
 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.8 (3H, bs), 3.4 (1H, d), 3.6 (1H, d), 3.7 (6H, s), 3.7 (1H, d), 4.0 (1H, d), 6.4 (2H, m), 7.2 (13H, m)

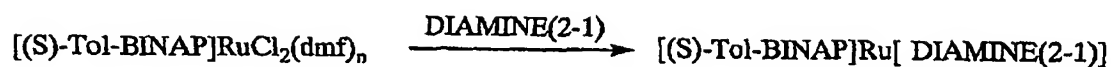
同様にして合成したジアミン化合物を第 1 表に示す。

第1表



No.	R	ジアミンの物性値 <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
1	2-ナフチルメチル	1.8 (3H,bs), 3.6 (1H,d), 3.8 (1H,d), 3.8 (1H,d), 4.0 (1H,d), 7.1-7.8 (17H,m)
2	1-ナフチルメチル	1.7 (3H,bs), 3.8 (1H,d), 3.9 (1H,d), 4.0 (1H,d), 4.1 (1H,d), 7.1-7.5 (14H,m), 7.7 (3H,m)
3	2-フェニルベンジル	1.7 (3H,bs), 3.4 (1H,d), 3.6 (1H,d), 3.7 (1H,d), 3.9 (1H,d), 7.0-7.3 (19H,m)
4	2-クロロベンジル	1.8 (3H,bs), 3.5 (1H,d), 3.7 (1H,d), 3.7 (1H,d), 4.0 (1H,d), 7.1-7.3 (14H,m)
5	1-フェニルエチル)	1.3 (3H,d), 1.8 (3H,bs), 3.4 (0.5H,d), 3.5 (1H,q), 3.8 (0.5H,d), 3.9 (0.5H,d), 4.0 (0.5H,d), 7.1-7.3 (15H,m)
6	2-メチルベンジル	1.7 (3H,bs), 2.2 (3H,s), 3.5 (1H,d), 3.6 (1H,d), 3.8 (1H,d), 4.0 (1H,d), 7.1-7.3 (14H,m)
7	2, 4, 6-トリメチルベンジル	1.7 (3H,bs), 2.1 (6H,s), 2.2 (3H,s), 3.4 (1H,d), 3.5 (1H,d), 3.8 (1H,d), 4.0 (1H,d), 6.8 (2H,s), 7.1-7.3
8	9-アントラセニルメチル	1.7 (3H,bs), 4.0 (2H,s), 4.4 (1H,d), 4.5 (1H,d), 7.1- 7.5 (14H,m), 8.0 (4H,m), 8.4 (1H,s)
9	3, 5-ジトリフルオロメチルベンジル	1.7 (3H,bs), 3.6 (1H,d), 3.7 (1H,d), 3.8 (1H,d), 4.0 (1H,d), 7.2 (10H,m), 7.1 (2H,s), 7.2 (1H,s)
10	3-メトキシベンジル	1.8 (3H,bs), 3.5 (1H,d), 3.7 (1H,d), 3.8 (3H,s), 3.8 (1H,d), 4.0 (1H,d), 6.8 (3H,m), 7.1-7.3 (11H,m)
11	3-クロロベンジル	1.8 (3H,bs), 3.5 (1H,d), 3.7 (1H,d), 3.8 (1H,d), 4.0 (1H,d), 7.0- 7.3 (14H,m)
12	ベンジル	1.8 (3H,bs), 3.5 (1H,d), 3.7 (1H,d), 3.8 (1H,d), 4.0 (1H,d), 7.0- 7.3 (15H,m)

(実施例5) [(R)-tol-Binap]Ru[DIAMINE(2-1)]Cl<sub>2</sub>の合成



Org. Synth., 71, 1 (1993)に記載の方法に従い、{[(R)-tol-Binap]RuCl<sub>2</sub>}のDMF付加物を得た。

次いで、アルゴン置換した100mlシュレンク管に、実施例2で合成したDIAMINE(2-1) 100mg (0.25mmol)、{[(R)-tol-Binap]RuCl<sub>2</sub>}のDMF付加物250mg (0.26mmol)及びクロロホルム20mlを仕込み、室温で30分間攪拌した。その後、その温度で減圧濃縮して析出した粗結晶をヘキサンで2回洗浄して、標記の化合物を350mg得た(定量的)。

この化合物の<sup>31</sup>P-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) スペクトルを測定した結果、48.8、46.3、37.0、33.6ppmにピークが観測された。

(実施例6) [(S)-Binap]Ru[DIAMINE(2-2)]Cl<sub>2</sub>の合成

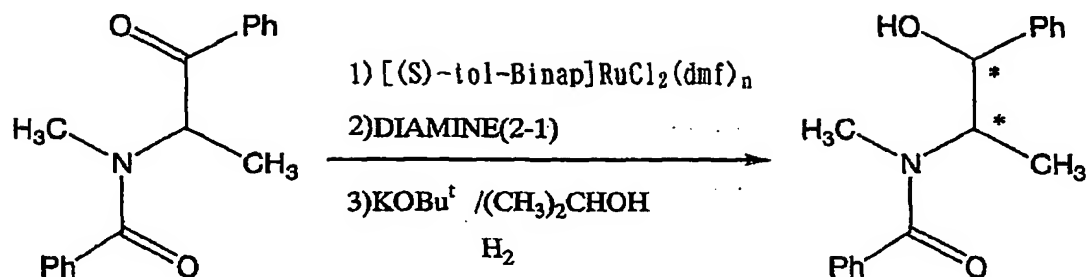
Org.Synth., 71, 1 (1993)に記載の方法に従い、{[(S)-BINAP]RuCl<sub>2</sub>}のDMF付加物を得た。

ついで、アルゴン置換した100mlシュレンクに、実施例4で合成したDIAMINE(2-2) 100mg (0.276mmol)、{[(S)-BINAP]RuCl<sub>2</sub>}のDMF付加物250mg (0.266mmol)、およびクロロホルム20mlを仕込み、室温で30分攪拌した。その後、その温度で減圧濃縮して析出した粗結晶をヘキサンで2回洗浄して、目的の触媒を307mg得た。(定量的)

この化合物の<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>) スペクトルを測定した結果、36.1、38.6、47.7、50.1ppmにピークが観測された。

(実施例7) 光学活性-1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの合成(1)





アルゴン雰囲気下、簡易型オートクレープ（容量100ml）中で{[(S)-tol-Binap]RuCl<sub>2</sub>} (dmf)<sub>n</sub> (5mg, 0.005mmol)、DIAMINE(2-1) 2mg (0.005mmol)、0.5Mのカリウムt-ブトキシドの2-プロパノール溶液（0.3ml）、及び1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)プロパン-1-オン134mg (0.5mmol)の2-プロパノール3ml溶液を室温で添加した。反応系内を脱気した後、水素を12気圧まで圧入し、室温にて2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルショートカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジエチルエーテル）により精製することにより、標記化合物を得た（定量的）。

得られた1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの光学純度及びジアステレオ純度を、HPLC（カラム：Daicel

Chiralcel OJ；移動相；ヘキサン：エタノール=15：1）で測定したところ、光学純度は89% eeであり、ジアステレオ純度は99% de以上であった。生成物の絶対配座は（1S,2S）であった。

#### （実施例8）光学活性 1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの合成（2）

アルゴン雰囲気下、簡易型オートクレープ（容量100ml）中で{[(S)-BINAP]RuCl<sub>2</sub>}のDMF付加物9.4mg (0.01mmol)、DIAMINE(2-2) 3.6mg (0.01mmol)、1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)プロパン-1-オン267mg (1.00mmol)の2-プロパノール2.5ml溶液を室温で添加した。反応系内を脱気後、0.5Mのカリウムt-ブトキシドの2-プロパノール溶液を添加、さらに水素を10気圧まで圧入し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルショートカラムクロマトグラフィー（溶離

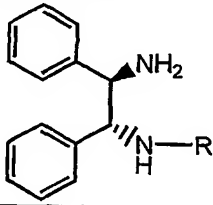
液＝ジエチルエーテル）により精製する事により、光学活性 1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールを定量的に得た。

得られた1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの光学純度およびジアステレオ選択性を、HPLC(カラム:Daicel Chiralcel OJ; 移動相;ヘキサン:2-プロパノール:エタノール=8:1:1)で測定した所、光学純度は95%eeであり、ジアステレオ純度は99%de以上であった。生成物の絶対配座は(1R,2R)であった。

### (実施例9～19)

ジアミンを変更した以外は、実施例8と同様の条件で実験を行い、得られた光学活性なシン体の1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの光学純度(%ee)の比較を行った。結果を第2表に示した。

第2表

	反応に使用したジアミン化合物	1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの光学純度(%ee)
	 R	
実施例9	2-ナフチルメチル	94
実施例10	1-ナフチルメチル	94
実施例12	2-クロロベンジル	92
実施例13	2-メチルベンジル	92
実施例14	2,4,6-トリメチルベンジル	94
実施例15	9-アントラセニルメチル	93
実施例16	3,5-ジトリフルオロメチルベンジル	89
実施例17	3-メトキシベンジル	95
実施例18	3-クロロベンジル	93
実施例19	ベンジル	91
比較例1*)	H	68

\*) 実施例7と同様の条件で行なった。(リン配位子は(S)-tol-Binapを用いた。)

**産業上の利用可能性：**

以上説明したように、本発明によれば、不斉水素還元触媒として有用で、入手容易なルテニウム化合物及びその配位子として好適な光学活性ジアミン化合物が提供される。また、本発明のルテニウム化合物を不斉還元触媒として用いることにより、医薬やその合成中間体として有用な光学活性アルコール類を高選択的、高収率かつ工業的に有利に製造することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) :  $Ru(P_x)_{n1}[DIAMINE](X)(Y)$ 

{式中、 $P_x$ はホスフィン配位子を表し、

$DIAMINE$ は、一般式 (2) :  $R^1R^2C^*(NHR^5) - (A) - R^3R^4C^*(NH_2)$  [ $R^1 \sim R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアルケニル基、置換基を有していても良いシクロアルキル基、置換基を有していても良いアラルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を表す。

$A$ は、置換基を有していてもよくエーテル結合を含んでいてもよい  $C1 \sim C3$  のアルキレン、置換基を有していてもよい  $C3 \sim C8$  のシクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリレン、置換基を有していてもよい2価のヘテロ環、又は単結合を表し、 $A$ が単結合もしくはアルキレンのとき、 $R^1$ と $R^2$ のいずれかと $R^3$ と $R^4$ のいずれかが結合して環を形成してもよい。

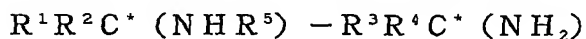
$R^5$ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表し、

$C^*$ は不斉炭素を表す。) で表される光学活性ジアミンを表し、

$X$ 、 $Y$ は、それぞれ独立してアニオンを表し、

$n1$ は1又は2の整数を表す。}

で表されるルテニウム化合物。

2. 前記  $DIAMINE$  は、一般式 (3) :

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 及び $C^*$ は前記と同じ意味を表す。)

で表される光学活性ジアミンである請求項1記載のルテニウム化合物。

3. 前記  $P_x$  は、一般式 (4) :  $R_D R_E P - (W) - P R_F R_G$  (式中、 $R_D$ 、 $R_E$ 、 $R_F$ 、 $R_G$ は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を表す。また、

$R_D$ と $R_E$ 又は $R_F$ と $R_G$ が一緒になって置換基を有していてもよい脂環式基を形成してもよい。 $W$ は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。)

で表されるホスフィン配位子である請求項1～3のいずれかに記載のルテニウム化合物。

4. 前記 $P_x$ は、一般式(5) :



(式中、 $R_D$ 、 $R_E$ 、 $R_F$ 、 $R_G$ 及び $W$ は前記と同じ意味を表す。)

で表される光学活性なホスフィン配位子である請求項1～3のいずれかに記載のルテニウム化合物。

5. 一般式(6) :  $R^1 R^2 C^* (NHR^{5'}) - (A) - R^3 R^4 C^* (NH_2)$

( $R^1 \sim R^4$ 、 $C^*$ 及び $A$ は前記と同じ意味を表す。 $R^{5'}$ は置換基を有していてもよいアリアル基、置換基を有していてもよいアラルキル基を表わす。)

で表される光学活性ジアミン。

6. 一般式(7) :  $R^1 R^2 C^* (NHR^{5'}) - R^3 R^4 C^* (NH_2)$

(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 $R^{5'}$ 及び $C^*$ は前記と同じ意味を表す。)

で表される光学活性ジアミン。

7. 一般式(8) :  $R a - CO - CH(R b) - R c$

[式中、 $R a$ 、 $R c$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアリアル基、置換基を有していてもよいシクロアリアル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアリアル基を表す。

$R b$ は、下記の一般式(9)、(10)、(11)のいずれかの基を表す。

一般式(9) :  $R^6 CO (R^7) N -$

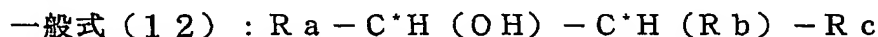
一般式(10) :  $R^6 CO (R^8 CO) N -$

一般式(11) :  $R^6 R^7 N -$

(ここで、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、置換基を

有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表す。また、 $R^6$ と $R^7$ 又は $R^6$ と $R^8$ とが結合して5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。)]

で表されるラセミ体の $\alpha$ -アミノケトン類を、請求項1～4のいずれかに記載のルテニウム化合物の1種若しくは2種以上の存在下に、水素ガスを水素源として不斉水素化還元することを特徴とする、



(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 及び $C^*$ は前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は前記と同じ意味を表す。)

で表される光学活性 $\beta$ -アミノアルコールの製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00191

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07C215/46, 215/08, 225/20, 213/00, 07F9/50, 15/00, C07M7:00, C07B53/00, B01J31/24  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07C215/46, 215/08, 225/20, 213/00, 07F9/50, 15/00, C07M7:00, C07B53/00, B01J31/24  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/41997 A1 (Nippon Soda Co., Ltd.), 20 July, 2000 (20.07.00), Page 11, lines 7 to 11; page 12, line 28 to page 13, line 4; examples; Claims & EP 1146037 A1	1-7
X A	SALVATORE, R.N. et al., "CsOH-promoted chemoselective mono-N-alkylation of diamines and polyamines", Tetrahedron Letters, 2000, Vol.41, pages 9705 to 9708	5, 6 1-4, 7
X A	JP 10-45721 A (Shiratori Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 February, 1998 (17.02.98), Page 4, formula (1); examples 1, 2 (Family: none)	5, 6 1-4, 7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 21 May, 2002 (21.05.02)		Date of mailing of the international search report 28 May, 2002 (28.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office  Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C215/46, 215/08, 225/20, 213/00,  
C07F9/50, 15/00,  
C07M7:00, C07B53/00, B01J31/24

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C215/46, 215/08, 225/20, 213/00,  
C07F9/50, 15/00,  
C07M7:00, C07B53/00, B01J31/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/41997 A1 (日本曹達株式会社) 2000. 07. 20 第11頁第7-11行、第12頁第28行-第13頁第4行、 実施例、請求の範囲 & EP 1146037 A1	1-7
X	SALVATORE, R. N. et al. 'CsOH-promoted chemoselective mono-N-alkylation of diamines and polyamines'	5, 6
A	Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, p. 9705-9708	1-4, 7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 05. 02

国際調査報告の発送日

28.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 直子



4H

3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-45721 A(白鳥製薬株式会社) 1998. 02. 17	5, 6
A	第4頁式(1)、実施例1、実施例2 (ファミリーなし)	1-4, 7

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)